

Een gezonde vaginale flora

Het is allemaal een kwestie van evenwicht

ANDREAS SCHWIERTZ

Zoals alle slijmvliezen van het lichaam wordt het vaginaal epitheel bevolkt door bacteriën, de zogenaamde vaginale Döderlein flora. Tijdens en na de puberteit overheersen waterstofperoxide (H₂O₂)-producerende lactobacillen. Als de beschermende lactobacillenflora intact is, is het zeer moeilijk voor kiemen om zich te vermenigvuldigen. Factoren zoals antibioticumtherapie en overmatig gebruik van waslotion voor de intieme zone, kunnen het evenwicht van de beschermende flora echter verstoren, wat verreikende gevolgen kan hebben.

Net zoals voor elk ecosysteem gelden ook voor het microbiologisch ecosysteem van de vagina de volgende regels:

- In elk ecosysteem worden alle bestaande habitats ingenomen door microben.
- Tijdelijke types kunnen zich niet definitief vestigen.
- De bacteriële samenstelling is stabiel en kan niet gemakkelijk vernietigd worden. In vergelijking met de darmflora is de vaginale flora eenvoudig van samenstelling. In de vagina overheersen lactobacillen.

Lactobacillen zijn onbeweeglijke, niet-sporenvormende, grampositieve, anaerobe bacteriën, maar tonen een zekere aerotolerantie. In de wetenschappelijke wereld zijn er tegenwoordig meer dan 140 lactobacillenstammen bekend. Tot nu toe werd gedacht dat leden van de groep van *Lactobacillus acidophilus* de meest voorkomende lactobacillen in de vaginale flora waren. Met behulp van moderne microbiologische methodes hebben wetenschappers echter kunnen aantonen dat niet *Lactobacillus acidophilus*, maar wel *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri* en *Lactobacillus jensenii* de meest frequente vertegenwoordigers van een intacte vaginale flora zijn [Vasquez A, Jakobsson T, Ahrne S, Forsum U, Molin G 2002].

De routinematige identificatie van de verschillende types lactobacillen om na te gaan of het vaginaal milieu in evenwicht is, is echter alleen bedoeld voor onderzoeksdoeleinden en niet als dagelijkse routine wegens de kosten. In de handel verkrijgbare testen slagen er dus meestal niet in om lactobacillen tot op soortniveau te identificeren. Moleculair biologische onderzoeken zijn betrouwbaarder, maar worden nog niet op grote schaal aangeboden door laboratoria [Heilig HG, Zoetendal EG, Vaughan EE, Marteau P, Akkermans AD, de Vos WM 2010]. Daarom mag de classificatie van lactobacillen alleen geen rol spelen bij de evaluatie van het vaginaal milieu, maar wel de antibacteriële stoffen die door de lactobacillen geproduceerd worden.

Lactobacillen en hun wapens

Niet alle lactobacillen zijn gelijk en niet alle lactobacillen zijn melkzuurbacteriën. Klassiek genomen, omvatten melkzuurbacteriën alle types die door middel van gisting melkzuur uit suikers kunnen maken. Dit zijn bijvoorbeeld enterokokken, streptokokken, aerokokken, bifidobacteriën of lactobacillen, waarbij enkel deze laatste als normale kolonisator van de vagina wordt beschouwd. Echter, zelfs binnen de lactobacillen kunnen maar sommige types de natuurlijke kolonisatiebarrière van de vagina in stand houden en voorkomen dat vreemde bacteriën zich in de vagina vestigen. Als de vaginale flora verstoord is, begint de vicieuze cirkel van terugkerende infecties.

In de microbiologie worden lactobacillen vaak beschreven als "metabolis crippels" (metabole invaliden) omdat ze, in tegenstelling tot bacteriën zoals *Escherichia coli*, tal van enzymen missen. Aangezien ze het vermogen verloren hebben om talrijke vitale stoffen aan te maken, zijn ze afhankelijk van nutriëntenrijke habitats. Lactobacillen produceren een hele reeks van adhesines en kunnen zich dus aan de epitheelcellen van de vagina hechten. Hier zetten ze glycogeen om in melkzuur. De epitheelcellen van vrouwen in de vruchtbare leeftijd produceren glycogeen als respons op het vrouwelijk geslachtshormoon oestrogeen [Paavonen J 1983].

Melkzuur wordt geproduceerd tijdens de anaerobe afbraak van glucose en is in het menselijk lichaam enkel aanwezig in de vorm van L-(+)melkzuur. Het racemaat, d.w.z. het 1:1 mengsel van D- en L-melkzuur, dat vaginaal verifieerbaar is, wordt door melkzuurbacteriën gevormd [Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR 2001]. Aangezien melkzuurbacteriën zuurtolerant zijn, overheersen ze in een gezonde vagina en verzuren het vaginaal milieu tot een pH-waarde van ongeveer 4.

Het zuur milieu beperkt de groei van andere bacteriën, die meestal optimaal groeien bij hogere pH-waarden [Angeles-López M, Ramos E, Santiago CA 2001]. Lactobacillen moeten een celaantal van ongeveer 10^8 per ml vaginale secretie bereiken om de dominante bacteriën van de Döderlein flora te blijven.

Natuurlijk vindt er een constante verdringingscompetitie plaats, en daarom hebben lactobacillen verdere systemen ontwikkeld waarmee ze hun ecologische niches verdedigen, zoals het vermogen om bacteriozines te produceren. Bacteriozines zijn toxines die door melkzuurbacteriën worden gesynthetiseerd en de groei van bepaalde bacteriën beperken. Bacteriozines zijn meestal typespecifiek zoals het acidocine bij *Lactobacillus acidophilus* [Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, Holmes KK 1989].

Naast de vorming van bacteriozines kunnen de meeste, maar niet alle lactobacillen waterstofperoxide (H_2O_2) produceren (Tabel 1). Het bacteride effect van H_2O_2 kan toegeschreven worden aan de aanwezigheid van oxiderende metaboliëten zoals OH, wat leidt tot breuken in het bacterieel DNA. Dit effect wordt nog meer versterkt door een zuur milieu [Klebanoff SJ, Belding ME 1974]. Om zelf niet door H_2O_2 te worden beschadigd, maken lactobacillen enzymen aan die H_2O_2 neutraliseren [Martin R, Suarez JE 2010].

Zoals talrijke wetenschappelijke publicaties van de laatste jaren hebben aangetoond, zijn vooral H_2O_2 -producerende lactobacillen van cruciaal belang om een gezonde Döderlein flora in stand te houden. Als er onvoldoende H_2O_2 -producerende lactobacillen aanwezig zijn, raakt het ecosysteem uit evenwicht. Bijgevolg kunnen pathogene organismen de vagina koloniseren.

Tabel 1

Vermogen van belangrijke lactobacillen om waterstofperoxide (H₂O₂) te produceren

| Soort | H ₂ O ₂ -productie | Opmerkingen |
|---------------------------|--|--|
| Lactobacillus acidophilus | Ja | |
| L. casei | Nee | Belangrijke bacterie voor de zuivelindustrie M |
| L. gasseri | Ja | In verband gebracht met een "normale" vaginale flora [De Backer, E, et al. 2007] |
| L. crispatus | Ja | Meest frequente vertegenwoordigers bij Europese en Amerikaanse vrouwen [Antonio, MA, et al. 1999, Vasquez, A, et al. 2002] |
| L. jensenii | Ja | |
| L. iners | Nee | In verband gebracht met een "verstoorde" vaginale flora [Jakobsson, T; Forsum, U, 2007] |
| L. reuteri | Nee | Zeldzaam bij Europese vrouwen, frequent bij Aziatische vrouwen [Garg, KB, et al. 2009; Nam, H, et al. 2007] |
| L. rhamnosus | Nee | |
| L. fermentum | Stamspecifiek | |

Het lactobacillen-beschermingsysteem

Erich Saling bedacht de term "Lactobacilli protection system" (het lactobacillen-beschermingsysteem), die verwijst naar het belang van H₂O₂-producerende bacteriën bij het voorkomen van infecties [Saling E, Schreiber M 2005].

In het geval van vaginale infecties raakt het vaginale ecosysteem uit evenwicht. Bacteriële vaginose speelt een belangrijke rol in de dagelijkse gynaecologische praktijk wegens de neiging voor recidieven of therapieresistentie.

Vaginale H₂O₂-positieve lactobacillen zijn in verband gebracht met een lagere prevalentie van bacteriële vaginose, symptomatische candidose, trichomonas-infecties en hiv-infecties [Demba E, Morison L, van der Loeff MS, Awasana AA, Gooding E, Bailey R, Mayaud P, West B 2005; Knezevic A, Stepanovic S, Cupic M, Jevtovic D, Ranin J, Jovanovic T 2005]. Bij vrouwen zonder H₂O₂-positieve lactobacillen wordt een hogere incidentie van Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis en anaerobe bacteriën zoals Bacteroides, Mobiluncus en Peptostreptococcus spp, enz. waargenomen in de vaginale flora. Als het aantal fysiologische lactobacillen vermindert of als deze zelfs volledig verdwijnen, zullen de bovengenoemde organismen overheersen, wat resulteert in bacteriële vaginose (BV). Slechts 5% van de vrouwen met bacteriële vaginose heeft voldoende H₂O₂-positieve lactobacillen [Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, Holmes KK 1989].

De meest voorkomende oorzaken van bacteriële vaginose zijn infecties vanuit de anus, onveilig vrijen en overmatige hygiëne en de daarbij horende afname van lactobacillen. Recentelijk werd

aangetoond dat spermavocht het antimicrobieel vermogen van H_2O_2 vermindert [O'Hanlon DE, Lanier BR, Moench TR, Cone RA 2010]. Bovendien zorgt het voor een alkalisering van het vaginaal milieu, wat op zijn beurt de condities voor kolonisatie door pathogene organismen verbetert. Deze organismen kunnen zich vermenigvuldigen en zich organiseren tot biofilms. Biofilms zijn echter moeilijk toegankelijk voor antibacteriële stoffen. De metronidazol-resistente bacterie *Atopobium vaginae* bijvoorbeeld is moeilijk te behandelen in dergelijke biofilms [Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dorffel Y, Scholze J, Lochs H, Verstraelen H 2008]. Talrijke publicaties verwijzen naar het feit dat H_2O_2 -positieve lactobacillen een belangrijke rol spelen bij het beperken van vroeggeboorten en zwangerschapscomplicaties [Agrawal BM, Agrawal S, Rizvi G, Ansari KH 2002; Onderdonk AB, Lee MJ, Lieberman E, Delaney ML, Tuoma-La RE 2003].

Herstel van het lactobacillen-beschermingssysteem

Het klinisch onderzoek van de vaginale flora is eenvoudig, omdat het voor een expert gemakkelijker is om een uitstrijkje met een fasecontrastmicroscop te bestuderen dan een gramkleuring uit te voeren of de lactaatinhoud te onderzoeken [Knezevic A, Stepanovic S, Cupic M, Jevtovic D, Ranin J, Jovanovic T 2005]. In ieder geval moeten er voorzorgsmaatregelen getroffen worden om zeker te zijn dat de "mooie" staafjes in het natief preparaat altijd lactobacillen zijn. De metronidazol-resistente bacterie *Atopobium vaginae* bijvoorbeeld is ook een grampositief staafje en kan onder de microscoop niet onderscheiden worden van lactobacillen. Het vermogen om H_2O_2 te produceren kan bovendien niet aangetoond worden onder een microscoop. Uitsluitend speciale laboratoria zijn hiertoe in staat (Institute of Microecology, Herborn, Duitsland).

Zoals in elk zelfregulerend systeem kan het oorspronkelijk evenwicht hersteld worden door de oorzaak van de verstoring weg te nemen. In eerste instantie moet echter altijd bepaald worden waarom en hoe het evenwicht werd verstoord. Is er sprake van een klassieke infectie, een afname van het aantal lactobacillen of een verschuiving naar niet- H_2O_2 -producerende lactobacillen? Het vermoeden van een schimmelinfectie op basis van het klinisch en microscopisch beeld is vaak foutief [Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, S, Dorffel Y, Scholze J, Lochs H, Verstraelen H 2008].

Er bestaan heel wat maatregelen om het evenwicht van de vaginale flora te herstellen in het geval van vaginale dysbiose en infecties. In het geval van klassieke infecties, bijvoorbeeld met *Gardnerella vaginalis* of *Atopobium vaginae*, is antibioticumtherapie doeltreffend gebleken. Deze therapie kan aangevuld worden met toediening van preparaten die melkzuur bevatten (Tabel 2).

Antibioticumtherapie moet steeds gecombineerd worden met preparaten met H_2O_2 -producerende lactobacillen om de vaginale lactobacillenflora te herstellen en schimmelinfecties te voorkomen (Tabel 2). Als enkel het aantal H_2O_2 -producerende lactobacillen gedaald is, moet het geschikte preparaat worden gebruikt. In het geval van een verhoogde pH-waarde zonder infectiekiemen is behandeling met melkzuur aangewezen.

Tabel 2

Preparaten met melkzuur of lactobacillen

| Merksnaam | Werkzame stof |
|---|---|
| Gynoflor® vaginale tabletten | L. acidophilus 10 ⁸ |
| | Estriol |
| Vagiflor® vaginale zetpillen | L. acidophilus 10 ⁷⁻⁸ |
| SymbioVag vaginale zetpillen | L. gasseri 10 ⁹ |
| | L. acidophilus 10 ⁹ |
| | Inuline |
| | Calciumlactaat |
| Vagisan® melkzuurbacteriën, vaginale capsules | L. gasseri + L. rhamnosus 10 ⁸ |
| Döderlein Med Vaginal capsules | L. gasseri 10 ⁸⁻⁹ |
| Femibion® Flor Intim | Lactobacillus rhamnosus GR-1 |
| | Lactobacillus reuteri RC-14 |
| Balance Active™ vaginale gel | Melkzuur, glycogeen |
| Eubiolac Verla® | Calciumlactaat, wijnsteen zuur |
| Gynofit® melkzuur vaginale gel | Melkzuur, glycogeen |
| KadeFungin® melkzuurkuur | Melkzuur |
| Vagisan® melkzuurbacteriën | Melkzuur |
| Premeno® duo vaginale zetpillen | Melkzuur, hyaluronzuur, kaliumlactaat |

Dr. Andreas Schwiertz

Hoofd van Onderzoek en Ontwikkeling aan het Institute of Microecology
 Auf den Lüppen 8 35745 Herborn Duitsland